

(51)Int.Cl.

C 07 D 221/20  
A 61 K 31/395  
31/438  
31/454  
31/4545

識別記号

F I

C 07 D 221/20  
A 61 K 31/395  
31/438  
31/454  
31/4545

テマコード(参考)

4 C 03 4  
4 C 06 3  
4 C 08 6

審査請求 未請求 請求項の数26 O L (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2001-291794(P2001-291794)

(22)出願日

平成13年9月25日(2001.9.25)

(31)優先権主張番号

特願2000-293876(P2000-293876)

(32)優先日

平成12年9月27日(2000.9.27)

(33)優先権主張国

日本 (JP)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 荒井 俊光

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田  
春日ハイツ1003号

(72)発明者 錦見 裕司

兵庫県西宮市能登町12番72号

(72)発明者 今村 真一

大阪府大阪市北区長柄東2丁目3番29-  
302号

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葵 (外2名)

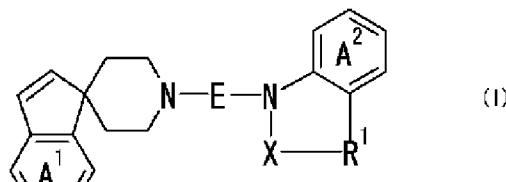
最終頁に続く

(54)【発明の名称】スピロ化合物

(57)【要約】

【課題】 新規スピロ化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I)

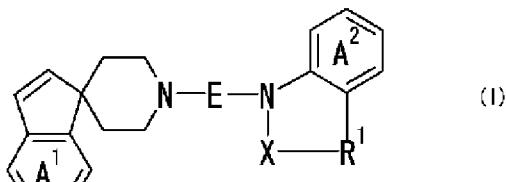


[式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を、Eは置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、XはCO等を、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基等を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して縮合環を形成してもよく、- - -は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)

【化1】

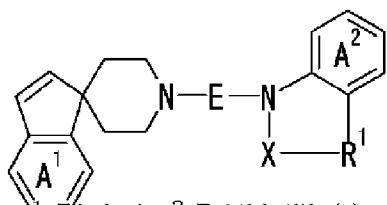


[式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、- - -は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)。

【請求項2】R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】式(I)の化合物が、式

【化2】



[式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ基、(3')シアノ基、(4')ヒドロキシ基、(5')チオール基、(6')スルホ基、(7')スルフィノ基、(8')ホスホノ基、(9')モノ-、ジーもしくはトリ-ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(10')オキソ基、(11')アミジノ基、(12')イミノ基、(13')炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい3~6員の環状アミノ基、(14')C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(15')C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(16')C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(17')カルボキシル基、(18')C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(19')C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、(20')C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(21')C<sub>7-11</sub>アラルキルオキシカルボニル基、(22')カルバモイル基、(23')チオカルバモイル基、(24')モノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、(25')C<sub>6-10</sub>アリール-カルバモイル基、(26')C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(27')C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(28')スルファモイル基、(29')モノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、(30')C<sub>6-10</sub>アリールスルファモイル基、(31')C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、(32')C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、(33')C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、(34')C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、(35')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル基、(36')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルオキシ基、(37')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、(38')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基、および(39')ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、アミノスルホニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシまたはC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで1~3個置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または

一カルボニル基、(22')チオカルバモイル基、(23')C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(24')C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(25')スルファモイル基またはモノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、(26')C<sub>6-10</sub>アリールスルファモイル基、(27')C<sub>6-10</sub>アリール基、(28')C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、(29')C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、(30')C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、(31')C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、(32')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル基、(33')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルオキシ基、(34')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、(35')式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ(1')水素原子、(2')(1'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(10'')オキソ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>6-10</sub>アリール基を示すか、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す)で表される基、(14'')C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(16'')C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(17'')カルボキシル基、(18'')C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、(19'')C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基、(20'')C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(21'')C<sub>7-11</sub>アラルキルオキシカルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基、(25'')C<sub>6-10</sub>アリール-カルバモイル基、(26'')C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(27'')C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、(29'')モノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、(30'')C<sub>6-10</sub>アリールスルファモイル基、(31'')C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、(32'')C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、(33'')C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、(34'')C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、(35'')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル基、(36'')C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルオキシ基、(37'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、(38'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基、および(39'')ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、アミノスルホニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシまたはC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで1~3個置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または

(3'') オキソ基、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>—<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルケニル基またはC<sub>7</sub>—<sub>11</sub>アラルキル基で1～4個置換されてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5～12員の複素環基を示すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は隣接する窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii)C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アシル基および(iv)式—W—R<sup>7</sup> [式中、Wは結合手または原子数1～3の2価の基を示し、R<sup>7</sup>はハロゲン原子、C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルコキシおよびメチレンジオキシから選択される置換基を1～2個有してもよい5～6員環を示す] から選択される置換基を有してもよい3～8員の含窒素複素環を形成してもよい。) で表される基、(36')式—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す) で表される基、(37')式—NHC(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す) で表される基、(38')式—NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す) で表される基、(39')式—NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す) で表される基および(40')C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリール基を1～3個有してもよいC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する複素環基からなる群 [以下、置換基群Aと称する] から選択される置換基を1～3個有してもよい炭素数1～16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置換基を有してもよいアミノ基、(4)C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アシルアミノ基、(5)置換基群Aから選択される置換基を1～3個有してもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルコキシ基および(6)C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1～2個有してもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキソ基以外の置換基を有してもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し；R<sup>1</sup>は置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1～3個有してもよい炭素数1～16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1～3個有してもよい炭素数1～16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有してもよい5～12員の複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有してもよい縮合環を形成してもよく；---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物である請求項1記載の化合物またはその塩 (但し、N—[3—(インデン-1-エスピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]—1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N—(3-クロロフェニル)-N—[3—(インデン-1-エスピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]—4-ピペリジンカル

ボキサミドを除く)。

【請求項4】R<sup>1</sup>が置換基を有してもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】R<sup>1</sup>が置換基を有してもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】R<sup>1</sup>が置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有してもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】EがC<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】A<sup>2</sup>環と縮合する環が5ないし8員環である請求項1記載の化合物。

【請求項9】縮合環を形成するときのR<sup>1</sup>が式  
—Y<sup>1</sup>—Z—Y<sup>2</sup>—

[式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有してもよい2価のC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有してもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の少なくとも一方は置換基を有してもよい2価のC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示す。] で表される基である請求項1記載の化合物。

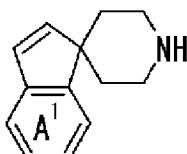
【請求項10】A<sup>1</sup>環が無置換ベンゼン環で、A<sup>2</sup>環がハロゲン原子、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、EがC<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルキレン基で、R<sup>1</sup>が置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有してもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基を示し、またはR<sup>1</sup>が式  
—Y<sup>1</sup>—Z—Y<sup>2</sup>—

(式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有してもよい2価のC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有してもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の少なくとも一方は置換基を有してもよい2価のC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示す。) で表される基を示してA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい請求項1記載の化合物。

【請求項11】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

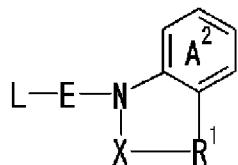
【請求項12】式

【化3】



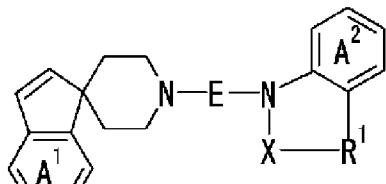
【式中、A<sup>1</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、- - -は単結合または二重結合を示す。】で表される化合物またはその塩と式

【化4】



【式中、Lは脱離基を示し、A<sup>2</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

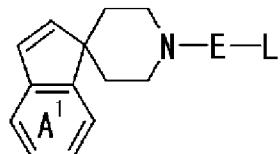
【化5】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-[3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法。

【請求項13】

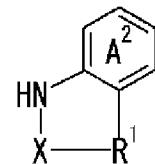
【化6】



【式中、Lは脱離基を示し、A<sup>1</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、- - -は単結合または二重結合を示す。】で表される化合物

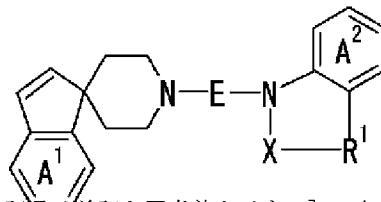
またはその塩と式

【化7】



【式中、A<sup>2</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

【化8】



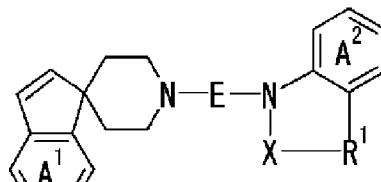
【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-[3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法。

【請求項14】請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項15】請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

【請求項16】式

【化9】



【式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、- - -は単結合または

二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 17】ノシセプチン受容体拮抗剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 18】ノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 19】中枢神経系疾患予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 20】痛みの予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 21】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療方法。

【請求項 22】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法。

【請求項 23】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法。

【請求項 24】ノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

【請求項 25】中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

【請求項 26】痛みの予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規スピロ化合物、その製造法およびノシセプチン受容体結合剤等に関する。

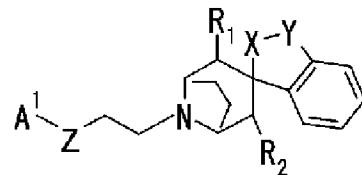
##### 【0002】

【従来の技術】近年の遺伝子技術の進歩により、生体内から今まで全く知られていなかった受容体が続々と見出されるようになってきている。これら新しく見出された受容体は、その受容体が遺伝子的に欠損したマウス、いわゆるノックアウトマウスの研究やその内在性のペプチド性リガンドを用いた実験などにより、その受容体の生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。このような受容体に結合する非ペプチド性の結合剤は受容体の機能や疾患との関わりを解明するにとどまらず、この受容体に起因する疾患の予防と治療に有効な薬物になることがおおいに期待できる。ノシセプチン受容体（ORL-1、オーファニンFQ受容体ともいう）は、GTP結合タンパク共役型受容体として単離された

（F E B S L e t t . 1 9 9 4 年 3 4 1 卷 3 3 頁）。さらに、内在性リガンドとしてアミノ酸 17 個からなるペプチドのノシセプチンが同定された（S c i e n c e 1 9 9 5 年 2 7 0 卷 7 9 2 頁）。その後、ノシセプチン受容体を遺伝子的に欠損したマウスやノシセプチンを用いた研究などがなされ、ノシセプチンの生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。例えば、ノシセプチンを脳内に投与することによって痛みに対する反応性や自発運動量が変化することが報告されている。また、ノシセプチンは水迷路学習試験や受動的回避学習試験において学習や記憶障害を惹起することが報告されている。ノシセプチン受容体を遺伝子的に欠損させたマウスは、野生型マウスと比べて記憶がよいことが報告されている。その他、脳におけるリズム調律、食欲の調節、水利尿、血管拡張作用、全身血液降下作用に関与しているといわれている（S c i e n c e 1 9 9 5 年 2 7 0 卷 7 9 2 頁、E u r . J . N e u r o s c i . 1 9 9 7 年 9 卷 1 9 4 頁、J . C l i n . E x p . M e d . 1 9 9 8 年 1 8 5 卷 7 8 9 頁、N a t u r e 1 9 9 8 年 3 9 4 卷 5 7 7 頁、L i f e S c i . 1 9 9 7 年 6 0 卷 P L 1 5 頁、J . N e u r o s c i . 1 9 9 9 年 1 9 卷 2 1 5 2 頁、T r e n d s P h a r m a c o l . S c i . 1 9 9 7 年 1 8 卷 2 9 3 頁等）。

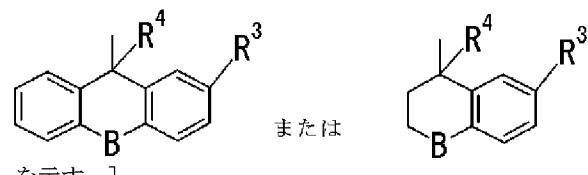
【0003】WO 99/29696 に、ノシセプチン受容体拮抗作用を有する下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。

##### 【化10】



[式中、XはOまたはCH<sub>2</sub>ーを、Yは-C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-またはN(CH<sub>3</sub>)-ーを、nは1または2を、またはXとYとが結合して-CH=CH-を、Zは-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-O-または=CH-を、A<sup>1</sup>は式

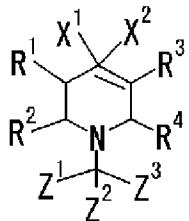
##### 【化11】



を示す。]

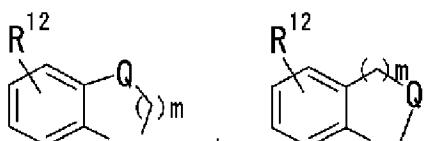
また、WO 00/06545 に、ノシセプチン受容体リガンドとして有用である下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。

【化12】



[式中、X<sup>1</sup>は

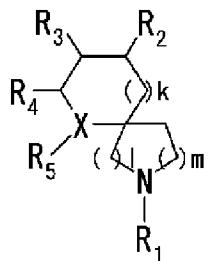
【化13】



(R<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>はH等を、Qは-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>等を、mは1または2を示す)等を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれH等を、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>はそれぞれR<sup>5</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル等を、R<sup>5</sup>は-NR<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>O等を、R<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>OはそれぞれH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)シクロアルキル、アリールまたはアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルを示す。】

一方、WO 94/17045およびWO 98/25604に、側鎖にアシル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、それぞれタキキニン拮抗薬およびケモカインモジュレーターに関するものであり、ノシセプチン受容体結合剤に関する記載はない。

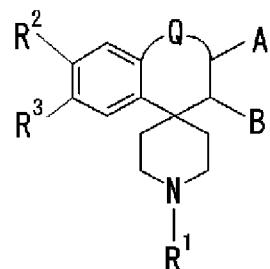
【化14】



[式中、kは0、1または2を、1およびmはそれぞれ0、1、2、3、4または5(但し、1+m=0、1、2、3、4または5)を、R<sub>1</sub>は-NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>等で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル(R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、フェニル等を示す)を、Xは炭素原子で、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれH等を、またはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>とでアリールを形成してもよい。]また、これらの公報には、kが0で、1が2で、mが1で、R<sub>6</sub>がフェニルで、R<sub>7</sub>がC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルで、Xが炭素原子で、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>がHで、R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>とでアリールを形成している組み合わせに関する記載はない。また、EP-A-445974に、側鎖にアシル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、シグマ受容体リガンドに関するも

のであり、ノシセプチン受容体結合剤に関する記載はない。

【化15】



[式中、AおよびBはそれぞれH等を、Qは結合手等を、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれH等を示す。】

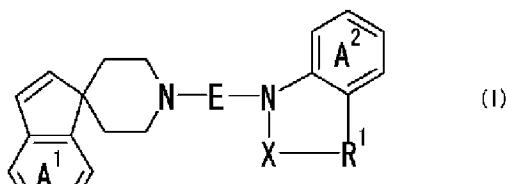
【0004】

【発明が解決しようとする課題】ノシセプチン受容体結合剤は、各種中枢神経系の疾患、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満等の予防と治療に有用であることが期待できる。本発明は、ノシセプチン受容体結合作用に基づく中枢神経系疾患等の予防・治療剤として有用な新規スピロ化合物等を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ノシセプチン受容体結合作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記式(Ia)で表される化合物またはその塩などが優れたノシセプチン受容体結合活性などを有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1)式(I)

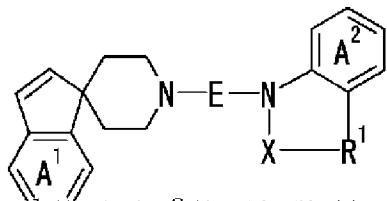
【化16】



[式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、- - -は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド・スマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペ

リジン-1' -イル) プロピル] -4-ピペリジンカルボキサミドを除く)、(2)  $R^1$  が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物、(3)式(1)の化合物が、式

【化17】



[式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ基、(3')シアノ基、(4')ヒドロキシ基、(5')チオール基、(6')スルホ基、(7')スルフィノ基、(8')ホスホノ基、(9')モノマーもしくはトリーハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(10')オキソ基、(11')アミジノ基、(12')イミノ基、(13')炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい3~6員の環状アミノ基、(14')C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(15')C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(16')C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(17')カルボキシル基、(18')C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(19')C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、(20')C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、(21')C<sub>7-11</sub>アラルキルオキシカルボニル基、(22')チオカルバモイル基、(23')C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(24')C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(25')スルファモイル基またはモノマーもしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、(26')C<sub>6-10</sub>アリールスルファモイル基、(27')C<sub>6-10</sub>アリール基、(28')C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、(29')C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、(30')C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基、(31')C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基、(32')C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、(33')C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基、(34')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、(35')式-CO NR<sup>3</sup> R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ(1')水素原子、(2'')(1'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(10'')オキソ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>6-10</sub>アリール基を示すか、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す)で表される基、(14'')C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アル

コキシ基、(16'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルチオ基、(17'')カルボキシル基、(18'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、(19'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、(20'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、(21'')C<sub>7</sub>—<sub>1</sub>アラルキルオキシカルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノーもしくはジーC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、(25'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールカルバモイル基、(26'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、(27'')C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、(29'')モノーもしくはジーC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、(30'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールスルファモイル基、(31'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールオキシ基、(32'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールチオ基、(33'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールスルフィニル基、(34'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールスルホニル基、(35'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールカルボニル基、(36'')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリールカルボニルオキシ基、(37'')ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、(38'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基、および(39'')ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルコキシまたはC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキレンジオキシで1~3個置換されていてもよいC<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリール基から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または(3')オキソ基、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>—<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>—<sub>6</sub>アルケニル基またはC<sub>7</sub>—<sub>1</sub>アラルキル基で1~4個置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基を示すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は隣接する窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii)C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アシル基および(iv)式—W—R<sup>7</sup>〔式中、Wは結合手または原子数1~3の2価の基を示し、R<sup>7</sup>はハロゲン原子、C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルコキシおよびメチレンジオキシから選択される置換基を1~2個有していてもよい5~6員環を示す〕から選択される置換基を有していてもよい3~8員の含窒素複素環を形成してもよい。)で表される基、(36')式—NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>〔式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基、(37')式—NHC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>〔式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基、(38')式—NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>〔式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基、(39')式—NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>〔式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す〕で表される基および(40')C<sub>6</sub>—<sub>1</sub>oアリール基を1~3個有していてもよいC<sub>1</sub>—<sub>3</sub>アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する複素環基から

なる群 [以下、置換基群Aと称する] から選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置換基を有していてもよいアミノ基、(4)C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アシルアミノ基、(5)置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基および(6)C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1～2個有していてもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し；R<sup>1</sup>は置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有していてもよい5～12員の複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく；---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物である上記(1)記載の化合物またはその塩

(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)、(4)R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(5)R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である上記(1)記載の化合物、(6)R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である上記(1)記載の化合物、(7)EがC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキレン基である上記(1)記載の化合物、(8)A<sup>2</sup>環と縮合する環が5ないし8員環である上記(1)記載の化合物、(9)縮合環を形成するときのR<sup>1</sup>が式

-Y<sup>1</sup>-Z-Y<sup>2</sup>-

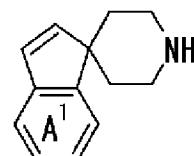
[式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示す。] で表される基である上記(1)記載の化合物。(10)A<sup>1</sup>環が無置換ベンゼン環で、A<sup>2</sup>環がハロゲン原子、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基から選ばれる

1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、EがC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキレン基で、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基を示し、またはR<sup>1</sup>が式

-Y<sup>1</sup>-Z-Y<sup>2</sup>-

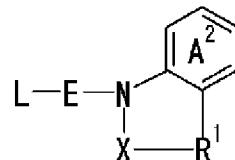
(式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>鎖状炭化水素基を示す。) で表される基を示してA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい上記(1)記載の化合物、(11)上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、(12)式

### 【化18】



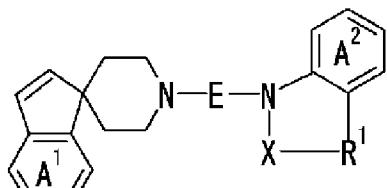
[式中、A<sup>1</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩と式

### 【化19】



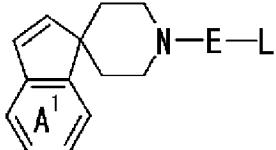
[式中、Lは脱離基を示し、A<sup>2</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

### 【化20】



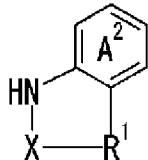
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-〔3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法、（14）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、（15）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチニ受容体結合剤、（16）式

【化21】



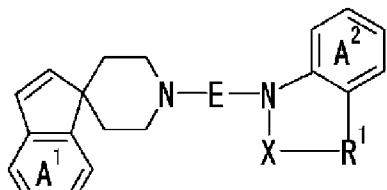
〔式中、Lは脱離基を示し、A<sup>1</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化22】



〔式中、A<sup>2</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

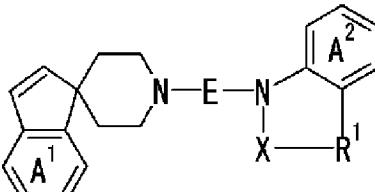
【化23】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-〔3-（インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-

-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法、（14）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、（15）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチニ受容体結合剤、（16）式

【化24】



〔式中、A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO<sub>2</sub>を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチニ受容体結合剤、（17）ノシセプチニ受容体拮抗剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤、（18）ノシセプチニ受容体に関与する疾患の予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤、（19）中枢神経系疾患予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤、（20）痛みの予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤、（21）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチニ受容体に関与する疾患の予防・治療方法、（22）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法、（23）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法、（24）ノシセプチニ受容体に関与する疾患の予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤の使用、（25）中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受容体結合剤の使用、および（26）痛みの予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチニ受

容体結合剤の使用等に関する。

【0006】R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基およびアリール基等が用いられる。「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基等が汎用される。「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび2, 2-ジメチルペント-4-エニル等のC<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル基等が汎用される。「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-ブロピニル等のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルおよびアダマンチル等のC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>シクロアルキル基等が汎用される。「シクロアルケニル基」は、例えば低級シクロアルケニル基が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニル等のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基等が汎用される。「シクロアルキルアルキル基」は、例えば低級シクロアルキルアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等のC<sub>4</sub>-<sub>9</sub>シクロアルキルアルキル基等が汎用される。「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば低級シクロアルケニルアルキル基が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘブテニルメチル、シクロヘブテニルエチルおよびビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン-2-イルメチル等などのC<sub>4</sub>-<sub>9</sub>シクロアルケニルアルキル等が汎用される。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリルおよび2-アンスリル等のC<sub>6</sub>-<sub>14</sub>アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。また、R<sup>1</sup>ならびに下記のR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記「シクロアルキル基」または「シクロアルキルアルキル基」のシクロアルキル基がベンゼン環と縮合して形成される基（例、インダニ

ル等の多環式炭化水素基）を包含する。

【0007】R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、モノー、ジーまたはトリー-ハロゲノ-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロベンチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のモノー、ジーまたはトリー-ハロゲノ-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基等）、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ基等）、低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルチオ基等）、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基等）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-<sub>11</sub>アラルキルオキシカルボニル基等）、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル基）、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノー-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基等）、ジー低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジー-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基等）、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリールスルファモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリール基等）、アリールオキシ基

(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC<sub>6-10</sub>アリールチオ基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル等のC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。)で表される基)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、式-NHCONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいカルボキサミド基(例えば、式-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいスルホナミド基(例えば、式-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよい複素環基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する、5~12員の、单環式または縮合複素環基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい「置換基」としては、下記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。ただし、該「置換基を有していてもよい複素環基」が有する「置換基」が複素環基または複素環基を有する炭化水素基である場合は該複素環基は無置換である。該置換基として、好ましくはC<sub>6-10</sub>アリール基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、特に好ましくはC<sub>6-10</sub>アリール基を1~3個有していてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル基(例、ベンジル、

トリチル等)である。

【0008】R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば上記のR<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基；クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロベンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のモノー、ジーまたはトリハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基等)、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)もしくはC<sub>6-10</sub>アリール基(例、フェニル等)を示すか、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は隣接する窒素原子とともに環(例、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等の3~8員(好ましくは5~6員)の含窒素複素環)を形成してもよい。)で表される基)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブロキシ、イソブロキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメトキシ等のトリハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)、低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基等)、カルボキシル基、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基等)、アラルキルオキシ

カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC<sub>7-11</sub>アラルキルオキシカルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基等）、ジー低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基等）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のC<sub>6-10</sub>アリールカルバモイル基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基）、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基等）、ジー低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基等）、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルファモイル基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC<sub>6-10</sub>アリールチオ基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等のC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基等）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5員～12員の複素環基（例えば、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル等）、置換基を有していてもよいアリール基等が用いられる。該「置換基を有していてもよいアリール基」のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等が挙げられる。該C<sub>6-10</sub>アリール基は、例えば

ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル等）、アミノスルホニル、低級（C<sub>1-3</sub>）アルコキシ（例、メトキシ等）または低級（C<sub>1-3</sub>）アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ等）等から選択される置換基を置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてもよい。

【0009】R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば下記のR<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のもの等が用いられる。

「置換基」としては、例えば、オキソ基、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、α-メチルベンジル、フェネチル等のC<sub>7-11</sub>アラルキル基等）が挙げられる。該置換基の数は、1～5個、好ましくは1～4個であり、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてもよい。

【0010】上記R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とが隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい3ないし8員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環は単環式複素環でも縮合複素環でもよい。単環式複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等が挙げられる。縮合複素環としては、例えばデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等が挙げられる。これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基としては、(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii)C<sub>1-3</sub>アシル基（例、アセチル等）および(iv)式-W-R<sup>7</sup>【式中、Wは結合手または原子数1～3の2価の基（例、メチレン、エチレン、ビニレン、プロペニレン、-CH<sub>2</sub>-NH-等）を示し、R<sup>7</sup>はハロゲン原子（例、塩素、臭素等）、C<sub>1-3</sub>アルキル（例、メチル等）、C<sub>1-3</sub>アルコキシ（例、メトキシ等）およびメチレンジオキシから選択される置換基を1～2個有していてもよい5～6員環を示す】で表され

る基が挙げられる。置換基の数は1～3個が好ましく、置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なっていてよい。

【0011】R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む、5～12員の、芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0012】該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。「芳香族単環式複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フランニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。「芳香族縮合複素環基」としては、例えばベンゾフランニル、イソベンゾフランニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられる。

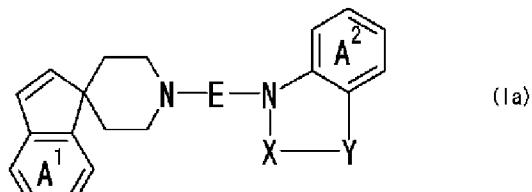
【0013】該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロ

フリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキソカニル、チオカニル、オキサゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば2-オキソアゼチジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソテトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロピラニル、2-オキソチオラニル、2-オキソチアニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソオキセパニル、2-オキソオキサゼパニル、2-オキソチエパニル、2-オキソチアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソオキソカニル、2-オキソチオカニル、2-オキソオキサゾカニル、2-オキソチアゾカニル等でもよい。好ましくは2-オキソピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてよい複素環基」の「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個（好ましくは1または2個）含む5ないし7員（好ましくは5または6員、より好ましくは5員）の非芳香族複素環基が好ましい。

【0014】R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてよい複素環基」の「複素環基」が有していてよい置換基としては、例えば、前記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてよい炭化水素基」と同様のもの、および該「置換基を有していてよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてよい。

【0015】R<sup>1</sup>はA<sup>2</sup>環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。かかる場合の化合物（I a）としては、例えば下式で表される。

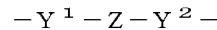
#### 【化25】



〔式中、Yは酸素原子、酸化されていてよい硫黄原子もしくは置換基を有していてよいイミノ基を介在していてもよく、置換基を有していてよい2価の鎖状炭化

水素基、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩。Yで示される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられ、「2価の鎖状炭化水素基」としては、前記Eで示される「オキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」と同様のものが挙げられる。かかる「2価の鎖状炭化水素基」としては、C<sub>1-3</sub>アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、C<sub>2-3</sub>アルキニレン（エテニレン等）等のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基等が好ましい。「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様の基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」として好ましくは、例えば置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基等である。該「C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「C<sub>6-10</sub>アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。「介在していてもよい」とは、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子および置換基を有していてもよいイミノ基から選ばれる1～3個のヘテロ原子を、2価の鎖状炭化水素基の両端または内部に有していてもよいことを意味する。

【0016】縮合環を形成するときのR<sup>1</sup>またはYとしては、式



【式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。】で表される基が好ましい。Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基」の「2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基」としては、C<sub>1-3</sub>アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、C<sub>2-3</sub>アルキニレン（エテニレン等）等が挙げられる。Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられる。A<sup>2</sup>環と縮合する環は5ないし8員環が好ましい。該縮合環としては、例えば、オキシンドール、テトラヒドロキノリノン、テトラヒドロベンズアゼピノン、テトラヒドロベンズアゾシノン、ベンズイミダゾリノン、ジヒドロキノキサリノン、ベンズオキサジノン、ベンズチア

ジノン、ベンズジアゼピノン、ベンズオキサゼピノン、ベンズチアゼピノン、ベンズジアゾシノン、ベンズオキサゾシノン、ベンズチアゾシノンなどが挙げられる。

【0017】A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC<sub>1-3</sub>アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基等）等から選ばれる1ないし2個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記で詳述したものと同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を1または2個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基等である。該「C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「C<sub>6-10</sub>アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブロキシ、イソブロキシ、sec-ブロキシおよびtert-ブロキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等を示し、置換基として、例えば前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1～3個有していてもよい。A<sup>1</sup>環およびA<sup>2</sup>環は、それぞれ例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素等）、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル等）およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ等）から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

【0018】Eで示される「オキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン等）、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基（例、エテニレン等）、C<sub>2-6</sub>アルキニレン基（例、エチニレン等）等が挙げられる。該「2価の鎖状炭化水素基」は前記R<sup>1</sup>で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基を1～3個有していてもよい。Eは、C<sub>2-6</sub>アルキレン基が好ましく、トリメチレンがより好ましい。

【0019】本発明の式（I）で表される化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫

酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、修酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していくてもよい。

尚、一般式(I)で表される化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、それぞれ塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

【0020】化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物

(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)がカルボキシル基を有する場合該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

できる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。化合物

(I)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(I)のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。化合物

(I)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、マール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。化合物

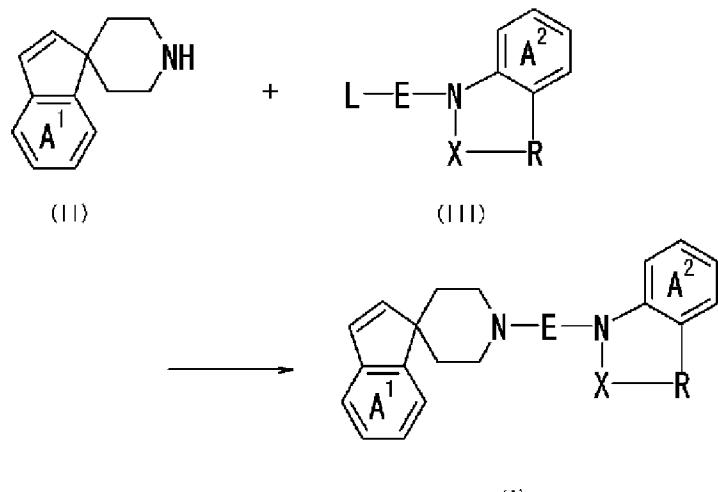
(I)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に含まれる。

【0021】化合物(I)は、例えば以下に示される方法等によって製造される。なお、化合物(I')は化合物(I)に含まれる化合物である。また、反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。化合物(II)、(III)、(III')、(IV)、(IV')、(V)、(V')、(VI)および(VII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはそれに準じた方法に従って製造することもできる。

【0022】製造法1

下式で示すとおり、化合物(II)と化合物(III)とを反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

【化26】



〔式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

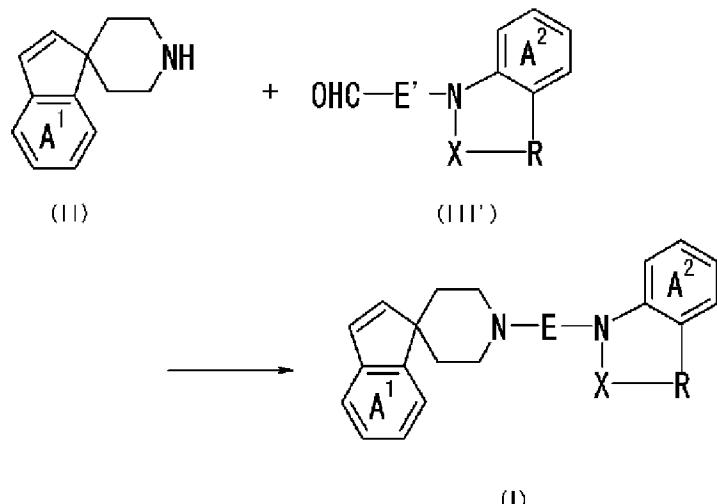
Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールスルホニルオキシ」の置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。この反応は、通常反応に不活性な溶媒で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ハロゲン系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど）、芳香族系溶媒（例、トルエン、クロロベンゼン、

キシレンなど）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物（II）に対し、化合物（III）0.2ないし5当量、好ましくは0.5ないし2当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から150℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。また、この反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

#### 【0023】製造法2

下式で示すとおり、化合物（II）と化合物（III'）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

#### 【化27】



【式中、E' は E から炭素 1 個を減じた基を、その他の記号は前記と同意義を示す。】

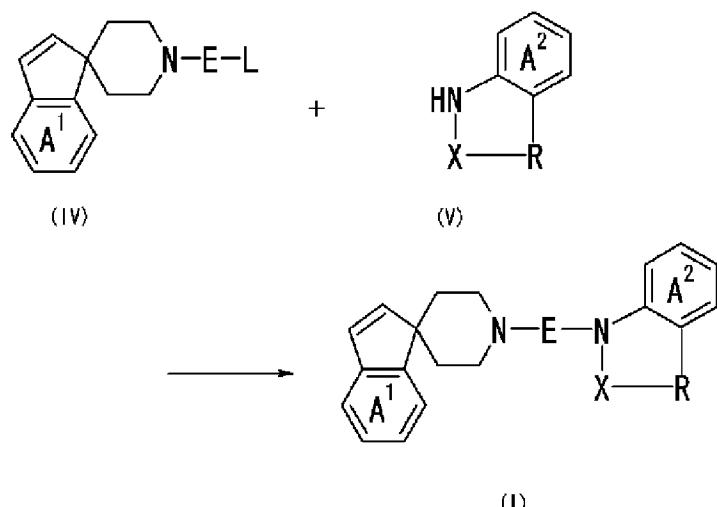
化合物 (II) と化合物 (III') との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物 (II) に対し通常 0.1 ~ 1.0 当量、好ましくは 0.5 ~ 2 当量である。反応温度は -20 ~ 50 °C、好ましくは 0 °C ~ 室温であり、反応時間は通常 5 分間から 100 時間である。接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性

溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブータノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし 100 °C、水素圧が 1 気圧から 100 気圧において、1 ないし 100 時間反応させることにより得られる。

#### 【0024】製造法 3

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

#### 【化28】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】

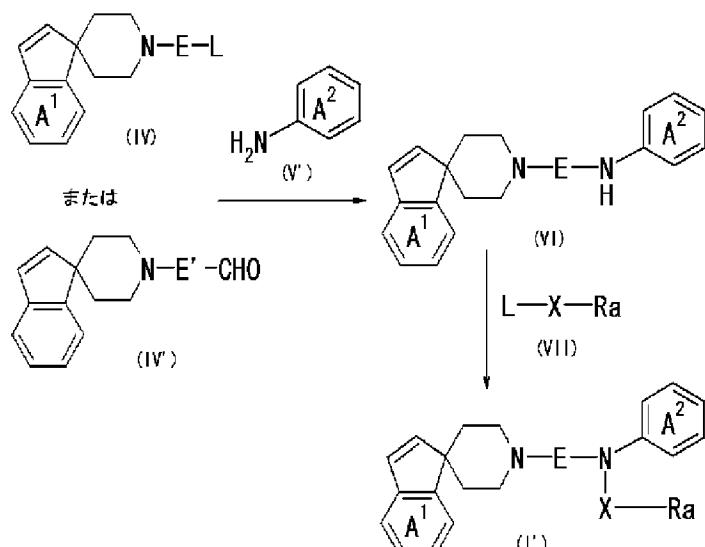
すなわち、化合物 (IV) と化合物 (V) とを製造法 1 と同様の方法で反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

#### 【0025】製造法 4

下式で示すとおり、化合物 (IV) または化合物 (IV')

と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (VI) を製造し、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させることにより化合物 (I')（化合物 (I) において R が置換基を有していてもよい炭化水素基であるもの）を製造することができる。

#### 【化29】



【式中、R<sub>a</sub>は置換基を有していてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。】

すなわち、製造法1と製造法2と同様の方法で化合物(VI)を製造し、化合物(VI)と化合物(VII)とを製造法1と同様の方法で反応させることにより化合物(I')を製造することができる。

【0026】上記各反応における生成物(I)、(I')は、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。また、化合物(I)、(I')の各原料化合物は、反応液のまま、あるいは粗精製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。本発明の化合物(I)は、優れたノシセプチン受容体結合作用、ノシセプチン受容体拮抗作用を有し、ノシセプチン受容体に関与する疾患、例えは、中枢神経系の疾患(例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞蹈病、学習障害、多動、リズム障害等)、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防および/または治療に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。本発明の化合物(I)は、他の予防・治療剤(例、他の中枢神経系疾患の予防・治療剤)と組み合わせて用いてもよい。

【0027】化合物(I)は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えは錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガム等として、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安

全に投与することができる。化合物(I)の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えはアルツハイマー病治療剤として、成人(体重50kg)に対し、経口剤として投与する場合、有効成分として化合物(I)を1日当たり約5ないし約1000mg、好ましくは約10ないし600mg、さらに好ましくは約10ないし300mg、とりわけ好ましくは約15ないし150mgであり、1日当たり1回または2から3数回にわけて投与することができる。本発明の化合物(I)を、他剤と組み合わせて用いる場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えは、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えは、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬組成物含まれる。本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えは固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における

る溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤等の添加物を用いることもできる。

**【0028】**賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴル、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

### 【0029】

**【発明の実施の形態】**以下に参考例、合成例、実施例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはバリアン社Gemini-200 (200 MHz) を用い、テトラメチルシリ

ンを内部標準として測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、sはシングレット、dはダブルレット、tはトリプレット、mはマルチプレット、bsは幅広く広がったシングレットを示す。

### 【0030】

#### 【実施例】参考例1

ビス(2-クロロエチル)カルバミド酸tert-ブチル  
二炭酸ジtert-ブチル(21.83 g)の塩化メチレン(200 ml)溶液にビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(35.70 g)とトリエチルアミン(28 ml)を室温で加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物(26.49 g)を無色油状物質として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.55-3.75 (8H, m).

### 【0031】参考例2

(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)カルバミド酸tert-ブチル  
インデン(5.81 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に1Nリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(100 ml)溶液を0°Cで加え、0°Cで30分間攪拌した。反応混合物にビス(2-クロロエチル)カルバミド酸tert-ブチル(12.11 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を0°Cで加え、0°Cで3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液に活性炭を加え、ろ過し、濃縮した。残留物をヘキサンで洗い、表題化合物(6.68 g)を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.40 (2H, m), 1.51 (9H, s), 2.01 (2H, dt,  $J$  = 4.4, 17.6 Hz), 3.00-3.25 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 6.85 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 7.15-7.40 (4H, m).

### 【0032】参考例3

1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-トリフルオロ酢酸塩

(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)カルバミド酸tert-ブチル(2.00 g)にトリフルオロ酢酸(4 ml)を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヘキサンとエーテルを加え、析出物をろ取し、エーテルで洗い、表題化合物(1.97 g)を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.50-1.65 (2H, m), 2.32 (2H, dt,  $J$  = 4.0, 14.2 Hz), 3.25-3.70 (4H, m), 6.95 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 7.00 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 7.25-7.55 (4H, m).

### 【0033】参考例4

1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-トリ

### フルオロ酢酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (150 mg) のエタノール (10 m l) 溶液に 10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下 (4 気圧)、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮し、表題化合物 (147 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.70-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, dt, J = 4.8, 12.8 Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.10-3.50 (4H, m), 7.10-7.30 (4H, m).

### 【0034】参考例 5

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アニリン  
1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (748 mg) に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液に 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.004 m l) とアクロレイン (0.186 m l) を -15°C で加え、-15°C で 1 時間攪拌した。反応混合物にアニリン (0.228 m l) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1060 mg) を -15°C で加え、-15°C で 30 分間、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、表題化合物 (455 mg) を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.45 (6H, m).

### 【0035】参考例 6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド  
アニリン (4.66 g) と 1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (7.15 g) のジメチルホルムアミド (50 m l) 溶液に 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (7.43 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (14.38 g) を室温で加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:酢酸エチル = 1:9 で溶出) で精製し、エーテルで洗い、表題化合物 (9.47 g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50-3.95 (2H, m), 2.88 (3H, s),

3.15-3.35 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 9.6, 9.6 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 7.0, 9.6 Hz), 7.05-7.60 (5H, m).

### 【0036】参考例 7

N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (2.18 g) のジメチルホルムアミド (20 m l) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 800 mg) を 0°C で加え、0°C で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1.978 m l) を 0°C で加え、0°C で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル = 1:9 で溶出) で精製し、表題化合物 (2.69 g) を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.50-3.70 (1H, m), 3.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.55 (3H, m).

### 【0037】参考例 8

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド  
4-クロロアニリン (1.78 g) と 1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (2.00 g) のジメチルホルムアミド (20 m l) 溶液に 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (2.08 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.02 g) を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物 (2.64 g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.65 (5H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

### 【0038】参考例 9

N-(4-クロロフェニル)-N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド  
N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (1011 mg) のジメチルホルムアミド (8 m l) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 320 mg) を 0°C で加え、0°C で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.791 m l) を 0°C で加え、0°C で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル=1：10で溶出）で精製し、表題化合物（1.130mg）を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 8.8, 16.8 Hz), 2.78 (3H, s), 2.90-3.20 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m).

#### 【0039】参考例10

N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド  
4-フルオロアニリン（1.324ml）と1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸（2.00g）のジメチルホルムアミド（2.0ml）溶液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール（2.08g）と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（4.02g）を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物（2.26g）を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.70 (5H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

#### 【0040】参考例11

N-(3-クロロプロピル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド  
N-(4-フルオロクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド（9.45mg）のジメチルホルムアミド（8ml）溶液に水素化ナトリウム（6.0%鉱油懸濁液3.20mg）を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン（0.791ml）を0℃で加え、0℃で30分間、室温で30分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル=1：9で溶出）で精製し、表題化合物（1.130mg）を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 12.4, 16.8 Hz), 2.89 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

#### 【0041】参考例12

1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン  
3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン（1.47

g）のジメチルホルムアミド（1.0ml）溶液に水素化ナトリウム（6.0%鉱油懸濁液4.00mg）を室温で加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン（0.989ml）を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1で溶出）で精製し、表題化合物（1.73g）を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.25 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.95-7.40 (4H, m).

#### 【0042】参考例13

1-(3-クロロプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン  
1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン（1.61g）のジメチルホルムアミド（1.0ml）溶液に水素化ナトリウム（6.0%鉱油懸濁液4.00mg）を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン（0.989ml）を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1で溶出）で精製し、表題化合物（2.05g）を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.35 (6H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70-4.20 (2H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

#### 【0043】参考例14

4-(3-クロロプロピル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン（1.49g）のジメチルホルムアミド（1.0ml）溶液に水素化ナトリウム（6.0%鉱油懸濁液4.00mg）を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン（0.989ml）を室温で加え、室温で1.6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1で溶出）で精製し、表題化合物（1.96g）を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.61 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m).

#### 【0044】参考例15

4-(3-クロロプロピル)-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン  
2H-1, 4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン

(1. 65 g) のジメチルホルムアミド(10 mL) 溶液に水素化ナトリウム(6.0% 鉱油懸濁液 400 mg)を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.989 mL)を室温で加え、室温で 1.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出)で精製し、表題化合物(2.26 g)を無色油状物質として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.00-2.40(2H, m), 3.39(2H, s), 3.59(2H, t, J=6.6 Hz), 4.17(2H, t, J=7.4 Hz), 6.95-7.45(4H, m).

#### 【0045】参考例 16

1-(3-クロロプロピル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

参考例 12 と同様の方法で、3, 4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.35(2H, m), 3.63(2H, t, J=6.6 Hz), 3.94(2H, s), 4.11(2H, t, J=7.4 Hz), 6.65-7.20(4H, m).

#### 【0046】参考例 17

[2-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]フェニル]酢酸 tert-ブチル

参考例 5 と同様の方法でアニリンの代わりに(2-アミノフェニル)酢酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色液体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.45(2H, m), 1.43(9H, s), 1.86-2.03(2H, m), 2.10-2.45(4H, m), 2.63(2H, t, J=7.3 Hz), 3.00-3.15(2H, m), 3.16-3.32(2H, m), 3.49(2H, s), 4.75-4.84(1H, br), 6.64-6.78(3H, m), 6.86(1H, d, J=5.4 Hz), 7.05-7.43(6H, m).

#### 【0047】参考例 18

1-(3-クロロプロピル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-2(1H)-オン

参考例 12 と同様の方法で、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-2.45(9H, m), 2.70-2.90(1H, m), 3.45-3.65(3H, m), 4.20-4.40(1H, m), 7.15-7.45(4H, m).

#### 【0048】参考例 19

1-(3-クロロプロピル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

参考例 12 と同様の方法で、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.00-2.35(2

H, m), 3.62(2H, t, J=6.2 Hz), 4.08(2H, t, J=6.6 Hz), 7.00-7.25(4H, m).

#### 【0049】参考例 20

5-オキソ-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

イタコン酸(3.90 g)と2-(2-アミノエチル)ピリジン(3.67 g)と水(3 mL)の混合物を 150°C で 2 時間加熱した。残留物をイソプロパノールで洗い、表題化合物(4.09 g)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.63(1H, dd, J=17.2, 10.0 Hz), 2.83(1H, dd, J=17.2, 8.2 Hz), 2.93-3.41(3H, m), 3.63(2H, t, J=7.9 Hz), 3.68-3.87(2H, m), 7.27-7.41(2H, m), 7.79(1H, dt, J=2.0, 7.7 Hz), 8.59-8.65(1H, m).

#### 参考例 21

5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

イタコン酸(3.90 g)と1-(2-アミノエチル)ピペリジン(3.85 g)と水(5 mL)の混合物を 140°C で 2 時間加熱した。残留物をイソプロパノールと酢酸エチルで洗い、表題化合物(5.24 g)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-2.10(6H, m), 2.50-3.80(12H, m), 4.15-4.35(1H, m).

#### 【0050】合成例 1

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩(405 mg)とN-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(465 mg)のアセトニトリル(20 mL)溶液による化カリウム(226 mg)と炭酸カリウム(282 mg)を室温で加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:4 で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、フマル酸(108 mg)を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、表題化合物(463 mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-1.30(2H, m), 1.60-1.80(2H, m), 2.00-3.80(15H, m), 2.63(3H, s), 6.59(2H, s), 6.80(1H, d, J=5.4 Hz), 6.97(1H, d, J=5.4 Hz), 7.10-7.60(9H, m).

#### 【0051】実施例 1

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアセタミド フマル酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペ

リジン-1' -イル) プロピル] アニリン (8.0 m g) とピリジン (0.040 m l) の塩化メチレン (1 m l) 溶液に塩化アセチル (0.021 m l) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、フマル酸 (2.9 m g) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (6.0 m g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-2.80 (17H, m), 1.94 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

#### 【0052】実施例2

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] -5-オキソ-1, N-ジフェニル-3-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩 5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸 (1.08 m g) の塩化メチレン (1.06 m l) 溶液に塩化オキザリル (0.051 m l) とジメチルホルムアミド (0.004 m l) を室温で加え、室温で30分間攪拌した。この反応液をN- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] アニリン (1.45 m g) とピリジン (0.072 m l) の塩化メチレン (2 m l) 溶液に室温で加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (6.2 m g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 1.80-4.05 (17H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.70 (15H, m).

#### 【0053】実施例3

1-アセチル-N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] -N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド フマル酸塩 N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] アニリン (1.42 m g) とピリジン (0.072 m l) の塩化メチレン (2 m l) 溶液に1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸塩化物 (1.01 m g) を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 1 で溶出で溶出) で精製し、メタノールに溶解し、フマル酸 (2.9 m g) を加え、濃縮した。残留物をエーテルとヘキサンの混合溶液で洗い、表題化合物 (1.16 m g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-2.80 (17H, m), 1.94 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

#### 【0054】実施例4

N- [3- (1H-インダン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インダン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (1.38 m g) とN- (3-クロロプロピル) -1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (1.57 m g) のジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液による化カリウム (7.6 m g) と炭酸セシウム (4.48 m g) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 m g) を室温で加え、80°Cで18時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 1 で溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (1.15 m g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-3.80 (19H, m), 2.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.70 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.05-7.60 (9H, m).

#### 【0055】実施例5

N- (4-クロロフェニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (3.00 m g) とN- (4-クロロフェニル) -N- (3-クロロプロピル) -1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (3.95 m g) のジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液による化カリウム (1.66 m g) と炭酸カリウム (5.53 m g) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 m g) を室温で加え、80°Cで24時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 4 で溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (4.20 m

g) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.40-4.30 (14H, s), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.45 (4H, m), 7.45-7.65 (4H, m).

#### 【0056】実施例6

N-[(4-フルオロフェニル)-N-[(3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド]塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(299mg)とN-[(3-クロロプロピル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド(375mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液による化カリウム(166mg)と炭酸カリウム(553mg)と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(3mg)を室温で加え、80℃で16時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、酢酸エチルとエーテルの混合溶液に溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物(335mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (8H, m).

#### 【0057】実施例7

N-[(3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド]フマル酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(300mg)とN-[(3-クロロプロピル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド(358mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液による化カリウム(166mg)と炭酸セシウム(1.30g)と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(3mg)を室温で加え、80℃で89時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:1で溶出)で精製し、酢酸エチルに溶解し、フマル酸(102mg)を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物(176mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-3.80 (21H,

m), 2.76 (3H, m), 6.61 (2H, s), 6.45-6.75 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.60 (6H, m).

#### 【0058】実施例8

N-[(3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン]塩酸塩  
1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(300mg)と1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(224mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液による化カリウム(166mg)と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(3mg)と炭酸セシウム(1.30g)を室温で加え、80℃で15時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物(247mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.95-2.0 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 4.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.45 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz).

#### 【0059】実施例9

N-[(3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン]塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(300mg)と1-(3-クロロプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン(238mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液による化カリウム(166mg)と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(3mg)と炭酸カリウム(553mg)を室温で加え、80℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:10で溶出)で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物(258mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-4.00 (18H, m), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

#### 【0060】実施例10

N-[(3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル)-2H-1,4-ベン

ゾオキサジン-3 (4H)-オノン 塩酸塩  
1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリ  
フルオロ酢酸塩 (299mg) と 4-(3-クロロプロ  
ピル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-  
オノン (226mg) のジメチルホルムアミド (5m  
l) 溶液による化カリウム (166mg) と臭化テトラ  
-n-ブチルアンモニウム (3mg) と炭酸カリウム  
(553mg) を室温で加え、80°Cで20時間攪拌し  
た。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出  
した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エ  
ーテルに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、析出物  
をエーテルで洗い、表題化合物 (316mg) を無色固  
体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H,  
m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.35-2.70 (2H, m), 3.10-3.7  
0 (6H, m), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.68 (2H, s),  
6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m), 7.16  
(1H, d, J = 5.6 Hz).

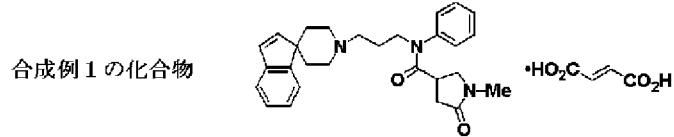
#### 【0061】実施例11

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペ  
リジン-1'-イル) プロピル]-2H-1, 4-ベン

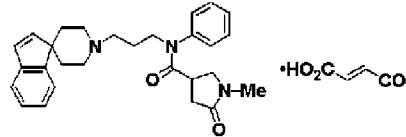
ゾチアジン-3 (4H)-オノン 塩酸塩  
1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリ  
フルオロ酢酸塩 (300mg) と 4-(3-クロロプロ  
ピル)-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3 (4H)-  
オノン (241mg) のジメチルホルムアミド (5m  
l) 溶液による化カリウム (167mg) と臭化テトラ-n  
-ブチルアンモニウム (3mg) と炭酸カリウム (55  
0mg) を室温で加え、80°Cで20時間攪拌した。放  
冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出  
液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに  
溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテ  
ルで洗い、表題化合物 (310mg) を無色固体として  
得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-  
2.20 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 3.10-3.70 (6H,  
m), 3.55 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.89 (1  
H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.50 (8H, m), 7.16 (1H, d,  
J = 5.8 Hz).

【0062】実施例で得られた化合物の構造式を以下に  
示す。

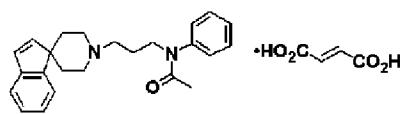
#### 【化30】



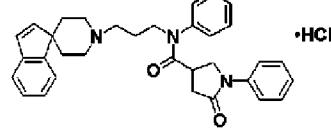
### 合成例 1 の化合物



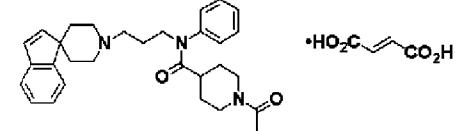
### 実施例 1 の化合物



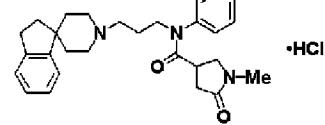
### 実施例 2 の化合物



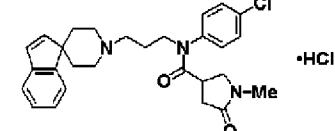
### 実施例 3 の化合物



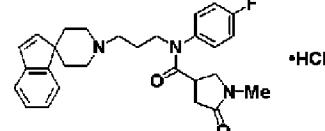
#### 実施例4の化合物



### 実施例 5 の化合物



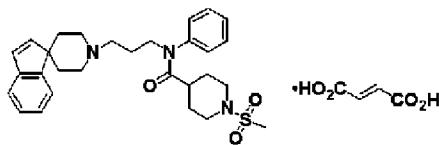
### 実施例 6 の化合物



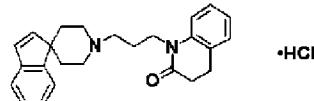
【0063】

【化31】

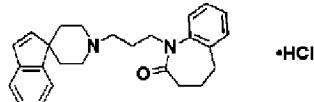
実施例 7 の化合物



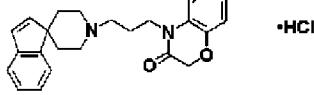
実施例 8 の化合物



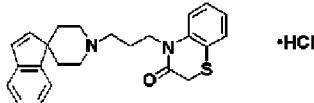
実施例 9 の化合物



実施例 10 の化合物



実施例 11 の化合物



## 【0064】実施例 12

1-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン 塩酸塩  
実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40(2H, m), 2.00-4.45(16H, m), 3.81(2H, s), 3.99(2H, t, J = 7.2 Hz), 6.60-8.00(10H, m).

## 【0065】実施例 13

1-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩  
[2-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]フェニル 酢酸 *tert*-ブチル(6.06mg)のエタノール(2ml)溶液に4N 塩酸の酢酸エチル(8ml)溶液を室温で加え、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物にエタノール(10ml)を加え、70℃で4時間攪拌し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1と酢酸エチルと酢酸エチル:メタノール=4:1で溶出)と塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1とヘキサン:酢酸エチル=2:1で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物(2.88mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.38(2H, m), 2.00-2.24(2H, m), 2.50-2.78(2H, m), 3.10-3.70(8H, m), 3.81(2H, t, J =

6.5 Hz), 6.87(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.98-7.42(9H, m).

## 【0066】実施例 14

1-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オン 塩酸塩  
実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-1.40(2H, m), 1.45-4.20(20H, m), 6.89(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45(8H, m).

## 【0067】実施例 15

1-[2-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)エチル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩  
1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(1.59mg)と3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリジン-1(2H)-イル)アセトアルデヒド(9.8mg)と酢酸ナトリウム(4.3mg)とナトリウム水素化トリアセトキシホウ素(1.68mg)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合物を1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、エーテルに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物(1.11mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.45(2H, m), 2.30-2.70(4H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.25-3.55(4H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.40(2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90(1H, d, J = 5.6 Hz)

z), 7.00-7.45 (9H, m).

#### 【0068】実施例16

1-[4-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)ブチル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.45-2.70 (4H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10-3.65 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.45 (9H, m).

#### 【0069】実施例17

1-[5-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)ペンチル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.95 (8H, m), 2.30-2.70 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.05-3.70 (6H, m), 3.92 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.95-7.45 (9H, m).

#### 【0070】実施例18

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 2.00-4.05 (12H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.40 (9H, m).

#### 【0071】実施例19

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン フマル酸塩

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (359mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (48mg) を室温で加え、室温で1時間攪拌し、さらに、ヨウ化メチル (0.075ml) を室温で加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:酢酸エチル=1:9で溶出) で精製し、エーテル (10ml) に溶解し、フマル酸 (61mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (184mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.35-2.70 (4H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.61 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m).

#### 【0072】実施例20

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例19と同様の方法で表題化合物を無色液体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.90-2.45 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.95-7.45 (8H, m).

#### 【0073】実施例21

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-3-プロピル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例19と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 2.10-3.70 (10H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.50 (8H, m).

#### 【0074】実施例22

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (172mg) と塩化オキザリル (0.113ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (0.007ml) と塩化メチレン (2ml) の混合物を室温で30分間攪拌し、N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミン (353mg) とピリジン (0.162ml) の塩化メチレン (4ml) 溶液を室温で加え、室温で18時間間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:9で溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (226mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

#### 【0075】実施例23

N-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピ

ロリジン-3-カルボン酸とN-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (17H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.80 (9H, m).

#### 【0076】実施例24

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.95 (7H, m).

#### 【0077】実施例25

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (14H, m).

#### 【0078】実施例26

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.40 (10H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.2 Hz).

#### 【0079】実施例27

N-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)

プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.00 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

#### 【0080】実施例28

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.30 (17H, m), 2.76 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.55 (9H, m).

#### 【0081】実施例29

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド

実施例22と同様の方法で1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25-4.50 (19H, m), 2.76 (3/2H, s), 2.78 (3/2H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.90 (8H, m).

#### 【0082】実施例30

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.25 (17H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

#### 【0083】実施例31

N- (2-エチルフェニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN- (2-エチルフェニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.21 (3H, J = 7.4 Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

#### 【0084】実施例32

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) -N- (2-プロピルフェニル) ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -N- (2-プロピルフェニル) アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.95 (3H, J = 8.0 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

#### 【0085】実施例33

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-N-(4-メチルフェニル) -5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -N- (4-メチルフェニル) アミンを用いて、

表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.70 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-3.80 (11H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45 (8H, m).

#### 【0086】実施例34

N- (2, 6-ジメチルフェニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN- (2, 6-ジメチルフェニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.70 (17H, m), 2.22 (6H, s), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.45 (7H, m).

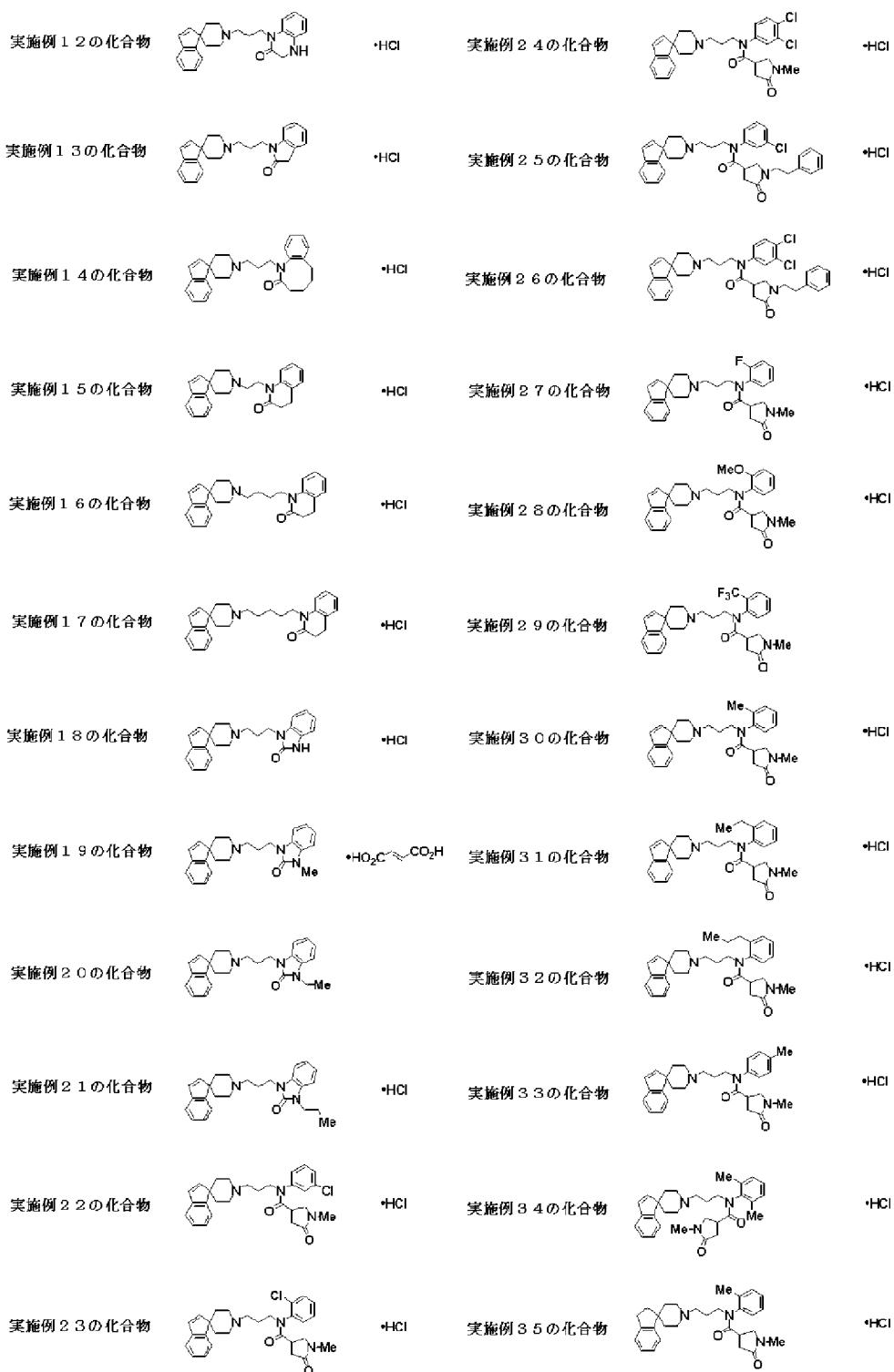
#### 【0087】実施例35

N- [3- (1H-インダン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-N-(2-メチルフェニル) -5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

N- [3- (1H-インダン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -1-メチル-N-(2-メチルフェニル) -5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (20 mg) のエタノール (15 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (15 mg) を室温で加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して、表題化合物 (16 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-3.60 (19H, m), 2.20 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.95-4.25 (2H, m), 7.05-7.50 (8H, m).

【0088】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

#### 【化32】



#### 【0089】実施例 36

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -N- (2-メチルフェニル) アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (21H, m), 2.17 (3/2H, s), 2.20 (3/2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (14H, m)

実施例 22 と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-カルボン酸とN- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -5-オ

1' -イル] プロピル] -N- (2-メチルフェニル) アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (21H, m), 2.17 (3/2H, s), 2.20 (3/2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (14H, m)

#### 【0090】実施例 37

1-エチル-N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] -5-オ

キソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-エチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.22 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0091】実施例38

*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-1-プロピルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.55 (4H, m), 1.85-2.25 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0092】実施例39

1-ブチル-*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ブチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.50 (6H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0093】実施例40

*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(2-メトキシエチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.22 (3H, m), 2.40-

2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.19 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.22-7.60 (9H, m).

【0094】実施例41

*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 1.80-2.23 (3H, m), 2.40-2.65 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.18 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例42

【0095】1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.90-2.21 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.80-7.95 (1H, m).

【0096】実施例43

1-シクロヘキシル-*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-*N*-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90-2.20 (15H, m), 2.38-2.75 (3H, m), 2.85-3.85 (12H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0097】実施例44

1-(シクロヘキシルメチル)-*N*-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド  
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(シクロヘキシルメチ

ル) -5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70-0.95 (2H, m), 1.00-1.70 (11H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

#### 【0098】実施例45

1-(2-シクロヘキシルエチル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

1-(2-シクロヘキシルエチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (239mg) とトリエチルアミン (0.139ml) とクロロ炭酸イソブチル (0.130ml) とテトラヒドロフラン (5ml) の混合物を0℃で1.5時間攪拌し、N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン (159mg) を0℃で加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7と酢酸エチル:ヘキサン=7:3で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (241mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70-1.40 (10H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-2.24 (3H, m), 2.35-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

#### 【0099】実施例46

1-[2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.75-2.20 (9H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 5.29 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

#### 【0100】実施例47

1-[1,1'-ビフェニル-4-イルメチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジ

ン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-[1,1'-ビフェニル-4-イルメチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18-1.38 (2H, m), 1.82-2.70 (6H, m), 2.90-3.90 (11H, m), 4.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.45 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.20-7.70 (18H, m).

#### 【0101】実施例48

1-ベンズヒドリル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ベンズヒドリル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 2.90-3.80 (11H, m), 6.32 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00-7.60 (20H, m).

#### 【0102】実施例49

1-ベンジル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.84-2.70 (6H, m), 2.90-4.00 (11H, m), 4.26 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12-7.58 (15H, m).

#### 【0103】実施例50

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (373mg) をテトラヒドロフラン (5ml) と塩化オキサリル (0.140ml) と10%N,N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.124ml) の混合物を室温で1時間攪拌し、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]ア

ミン (255 mg) とピリジン (0.324 ml) と4-(ジメチルアミノ)ピリジン (49 mg) を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3と酢酸エチル:ヘキサン=3:1で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (241 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.35-3.90 (18H, m), 6.89 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.10-7.65 (14H, m).

#### 【0104】実施例51

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.86-2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.05-7.60 (15H, m).

#### 【0105】実施例52

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(4-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-(4-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.35-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.60 (15H, m).

#### 【0106】実施例53

1-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.65 (6H, m),

2.90-3.90 (11H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.24 (1H, d, J=14.9 Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 6.54 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

#### 【0107】実施例54

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.18 (3H, m), 2.38-2.72 (5H, m), 2.90-3.90 (13H, m), 3.73 (3H, s), 6.75-6.95 (2H, m), 7.00-7.60 (13H, m).

#### 【0108】実施例55

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.40-2.75 (5H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.65-6.80 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.60 (11H, m).

#### 【0109】実施例56

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

#### 【0110】実施例57

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペ

リジン-1' -イル) プロピル] -5-オキゾ-N-フェニル-1-[2-(2-チエニル) エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(2-チエニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.35-3.80 (17H, m), 6.80-7.60 (15H, m).

#### 【0111】実施例58

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキゾ-N-フェニル-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

5-オキソ-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (351mg) とジクロロメタン (3ml) と2M塩化オキザリルのジクロロメタン溶液 (0.90ml) と10%N, N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.1ml) を0°Cで加え、0°Cで10分間攪拌した。この混合物を、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミン (159mg) とピリジン (0.404ml) のジクロロメタン (3ml) 溶液に0°Cで加え、室温で1時間攪拌し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、

濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1と酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:30で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (204mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.75 (6H, m), 2.85-4.00 (15H, m), 6.89 (1H, d, J=5.8Hz), 7.15-7.60 (10H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.41 (1H, t, J=7.3Hz), 8.76 (1H, d, J=5.4Hz).

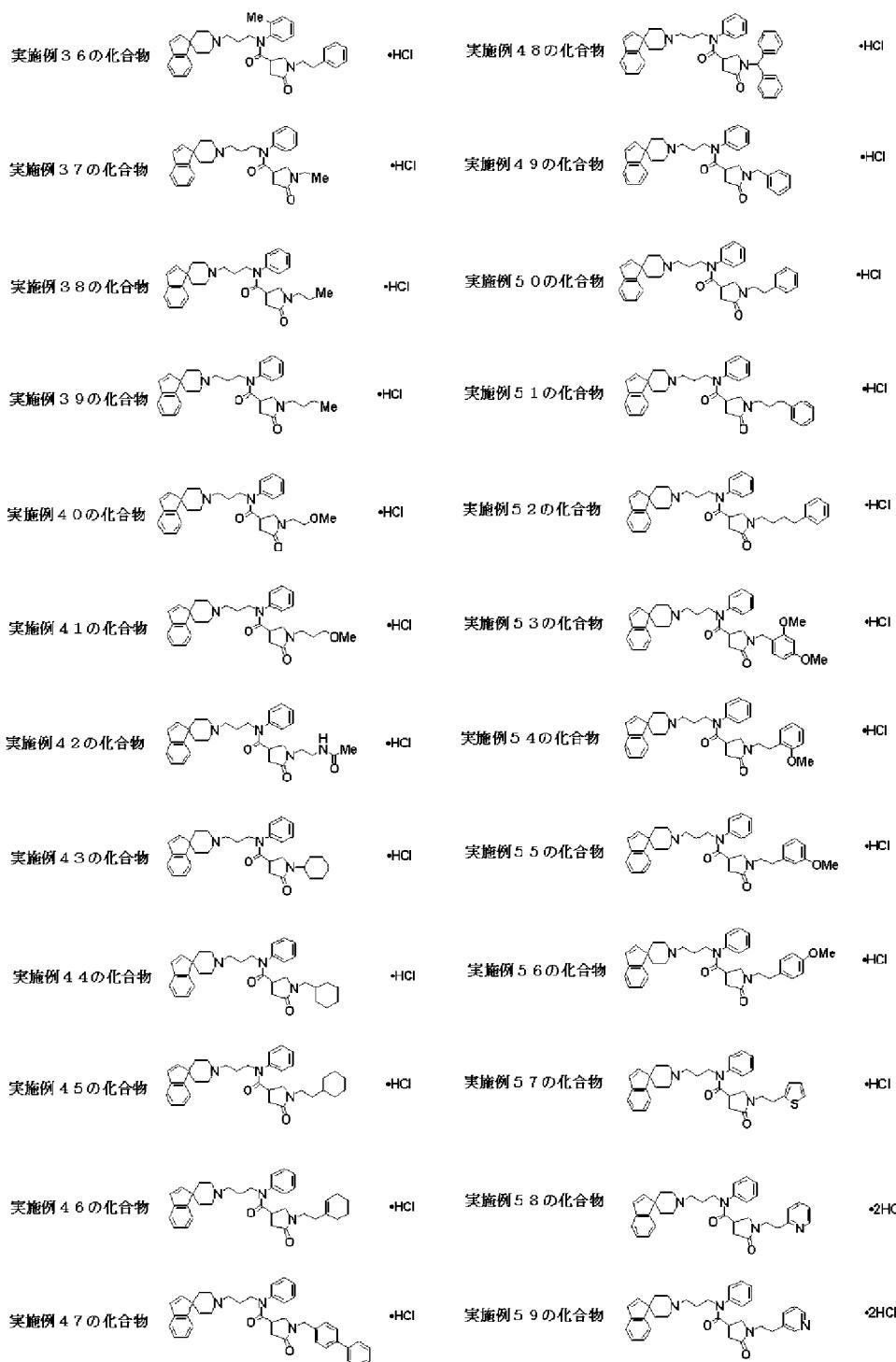
#### 【0112】実施例59

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキゾ-N-フェニル-1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(3-ピリジル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15-7.60 (9H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 8.75-8.90 (2H, m).

【0113】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

#### 【化33】



#### 【0114】実施例 60

N-[3-[(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(4-ピリジル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

実施例 45 と同様の方法で 1-[2-(4-ピリジル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを

用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.40 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-9.00 (13H, m).

#### 【0115】実施例 61

N-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミ

ド

実施例45と同様の方法で5-オキソ-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-3.90 (19H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.05-7.50 (25H, m).

#### 【0116】実施例62

1-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド (3.8 mg) のメタノール (1.5 ml) 溶液にピリジン塩酸塩 (5.8 mg) を室温で加え、60°Cで6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗った。水層に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド (7.6 mg) を用いて同様の操作を行った。得られた残留物を混合し、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 20:1と酢酸エチル:メタノール = 4:1で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (5.8 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.21 (3H, m), 2.35-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.60 (11H, m), 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz).

#### 【0117】実施例63

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩 5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (2.40 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.139 ml) とクロロギ酸イソブチル (0.130 ml) を0°Cで加え、0°Cで2時間攪拌した。さらに、N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルア

ミン (1.59 mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1と酢酸エチルで溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (2.01 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.50 (3H, m), 1.55-3.90 (30H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.60 (10H, m).

#### 【0118】実施例64

1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-3.85 (32H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17-7.70 (15H, m).

#### 【0119】実施例65

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.75 (6H, m), 2.90-4.05 (23H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.98-7.60 (10H, m).

#### 【0120】実施例66

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルプロパンアミド塩酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン (3.18 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合溶液にトリエチルアミン (0.209 ml) と塩化プロピオニル (0.130 ml) を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール=1：1で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物（3.08mg）を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93(3H, t, J=7.4 Hz), 1.24-1.38(2H, m), 1.80-2.10(4H, m), 2.42-2.68(2H, m), 3.10-3.40(4H, m), 3.50-3.66(2H, m), 3.73(2H, t, J=6.5 Hz), 6.89(1H, d, J=5.8 Hz), 7.17(1H, d, J=5.8 Hz), 7.20-7.58(9H, m).

#### 【0121】実施例67

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルメタンスルホンアミド 塩酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン(3.18mg)のテトラヒドロフラン(3mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)の混合溶液にトリエチルアミン(0.209mL)と塩化メタンスルホニル(0.116mL)を室温で加え、70°Cで15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール=2：1で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物(7.0mg)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.38(2H, m), 1.70-2.00(2H, m), 2.36-2.64(2H, m), 3.03(3H, s), 3.10-3.40(4H, m), 3.44-3.62(2H, m), 3.77(2H, t, J=6.2 Hz), 6.89(1H, d, J=5.4 Hz), 7.17(1H, d, J=5.4 Hz), 7.20-7.56(9H, m).

#### 【0122】実施例68

1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルプロリンアミド  
1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-クロロプロピル)-N-フェニルプロリンアミド(9.24g)と1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩(5.99g)と炭酸カリウム(8.29g)とよう化カリウム(3.32g)とジメチルホルムアミド(1.00mL)の混合物を60°Cで15時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1と酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール=2：1で溶出)で精製し、表題化合物(5.76

g)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25-1.40(2H, m), 1.45(9/2H, s), 1.51(9/2H, s), 1.60-2.60(12H, m), 2.88-3.06(2H, m), 3.20-4.30(5H, m), 6.73(1H, d, J=5.9 Hz), 6.80-6.87(1H, m), 7.10-7.55(9H, m).

#### 【0123】実施例69

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルプロリンアミド二塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルプロリンアミド(5.66g)にエタノール(1.7mL)と4N塩酸の酢酸エチル(5.0mL)溶液を0°Cで加え、0°Cで2.5時間攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(4.83g)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40(2H, m), 1.50-2.15(6H, m), 2.50-2.75(2H, m), 3.00-3.75(9H, m), 3.86-4.10(2H, m), 6.89(1H, d, J=5.4 Hz), 7.15-7.67(10H, m), 8.50-8.72(1H, br), 9.80-10.05(1H, br).

#### 【0124】実施例70

1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド

実施例45と同様の方法で1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-3.85(32H, m), 4.22(2H, d, J=4.6 Hz), 6.89(1H, d, J=5.6 Hz), 7.17-7.70(15H, m).

#### 【0125】実施例71

N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニルグリシンアミド二塩酸塩

実施例69と同様の方法でN<sup>2</sup>-(tert-ブトキシカルボニル)-N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニルグリシンアミドを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40(2H, m), 1.88-2.10(2H, m), 2.52-2.76(2H, m), 3.20-3.80(10H, m), 6.89(1H, d, J=5.7 Hz), 7.15-7.65(10H, m), 8.15-8.35(3H, br).

#### 【0126】実施例72

3-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノカルボニル]-1-アゼチジンカルボン酸tert-

## プチル

実施例4 5と同様の方法で1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アゼチジンカルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26-1.42 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.04-2.54 (6H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.05-7.50 (9H, m).

### 【0127】実施例73

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニル-3-アゼチジンカルボキサミド二塩酸塩

実施例6 9と同様の方法で3-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノカルボニル]-1-アゼチジンカルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.75-2.10 (2H, m), 2.50-4.20 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.18-7.70 (10H, m), 8.15-8.35 (2H, br).

### 【0128】実施例74

3-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノカルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例4 5と同様の方法で1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.70-1.90 (3H, m), 2.00-2.55 (7H, m), 2.70-3.85 (9H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

### 【0129】実施例75

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

実施例6 9と同様の方法で3-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノカルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.50-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.18-7.65 (10H, m), 9.20-9.55 (2H, br).

### 【0130】実施例76

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸エチル

実施例6 6と同様の方法で、塩化グルタルリルエチルとN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-2.55 (14H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (9H, m).

### 【0131】実施例77

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸エチル(2.75 g)のメタノール(30 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(12 ml)水溶液を室温で加え、50°Cで3時間攪拌した。放冷後、反応液に1N塩酸(16.7 ml)を加え、pHを4.49にし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物(2.29 g)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.65 (2H, m), 1.65-4.20 (18H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

### 【0132】実施例78

N<sup>1</sup>-(シクロヘキシルメチル)-N<sup>5</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>5</sup>-フェニルペンタンジアミド塩酸塩

5-オキソ-5-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノペンタン酸(649 mg)のアセトニトリル(20 ml)懸濁液にシクロヘキサンメチルアミン(204 mg)と1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジミド塩酸塩(345 mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(276 mg)を室温で加え、室温で3時間攪拌した。さらに、ジメチルホルムアミド(10 ml)を室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1と酢酸エチルで溶出)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1と酢酸エチル)で精製し、表題化合物のフリーアミド(716 mg)を油状物として得た。そのフリーアミド

体の一部 (3.40 mg) をエタノールに溶解し、1 N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (3.39 mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.65-0.95 (2H, m), 0.95-1.40 (6H, m), 1.45-2.10 (13H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10-3.80 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

#### 【0133】実施例7 9

N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニル-N<sup>5</sup>-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ペンタジアミド 塩酸塩  
実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-2.20 (8H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.55 (11H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.8 Hz).

#### 【0134】実施例8 0

N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N<sup>1</sup>-フェニルペンタジアミド 二塩酸塩  
実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-4.60 (33H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-7.60 (10H, m).

#### 【0135】実施例8 1

N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニル-N<sup>5</sup>-ピペリジン-3-イルペンタジアミド 二塩酸塩  
実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに3-アミノピペリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-9.20 (13H, m).

#### 【0136】実施例8 2

N<sup>5</sup>-(1-アダマンチル)-N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニルペンタジアミド 塩酸塩  
実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに1-アダマンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-2.10 (23H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.80 (9H, m).

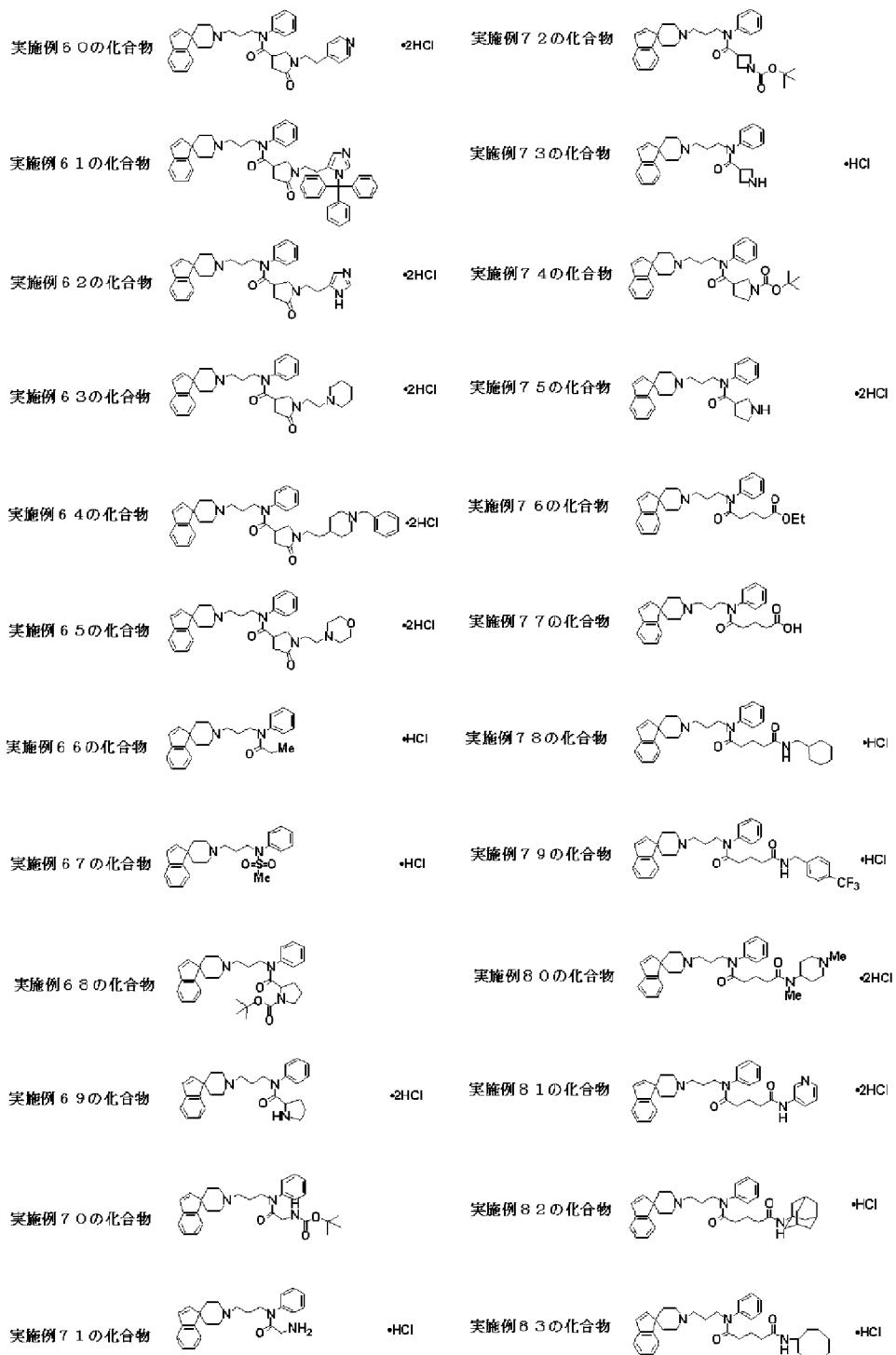
#### 【0137】実施例8 3

N<sup>5</sup>-(1-シクロオクチル)-N<sup>1</sup>-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニルペンタジアミド 塩酸塩

実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりにシクロオクチルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-3.80 (35H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-7.70 (9H, m).

【0138】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

#### 【化34】



### 【0139】実施例84

N<sup>1</sup> - [ (1-アミノスルホニル) ベンジル] - N<sup>5</sup> -  
 [3 - (1H-インデン-1-スピロ-4' -ピペリジン-1' -イル) プロピル] - N<sup>5</sup> - フェニルベンタンジアミド 塩酸塩

実施例7 8と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに4-アミノスルホニルベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.60-4.40 (20H, m), 6.89

(1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.10–7.80 (13H, m).

### 【0140】実施例85

N<sup>5</sup>-(2-アダマンチル)-N<sup>1</sup>-[3-(1H-イソinden-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N<sup>1</sup>-フェニルペンタンジアミド塩酸塩実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに2-アダマンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20-1.50

(4H, m), 1.60-3.80 (31H, m), 6.90 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 7.10-7.65 (9H, m).

#### 【0141】実施例86

$N^1$ -ベンジル- $N^1$ -[ (2-ジメチルアミノ)エチル]- $N^5$ -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- $N^5$ -フェニルペニタジアミド二塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりにN-ベンジル- $N'$ 、 $N'$ -ジメチルエチレンジアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.20-4.65 (26H, m), 2.74 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 7.10-7.55 (15H, m).

#### 【0142】実施例87

$N^1$ -[ (1-ベンジルピロリジン-3-イル)- $N^1$ -メチル- $N^5$ -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- $N^5$ -フェニルペニタジアミド二塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに3-アミノ-1-ベンジルピロリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-4.45 (27H, m), 2.89 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 7.10-7.70 (15H, m).

#### 【0143】実施例88

$N^1$ -[ (シクロヘキシルメチル)- $N^5$ -[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- $N^5$ -フェニルペニタジアミド二塩酸塩

$N^1$ -[ (シクロヘキシルメチル)- $N^5$ -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- $N^5$ -フェニルペニタジアミド (3.10mg) をエタノール (1.0ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (5.0%含水、6.0mg) を加え、水素雰囲気下5時間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残留物を塩酸処理して塩酸塩にして、表題化合物 (2.96mg) を無色固体として得た。 $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.65-0.95 (2H, m), 0.95-1.42 (4H, m), 1.42-2.35 (19H, m), 2.70-3.80 (12H, m), 7.05-7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

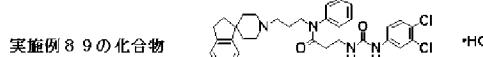
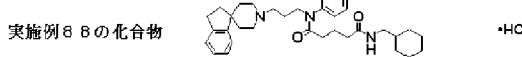
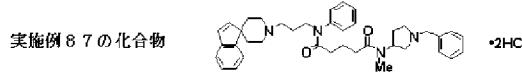
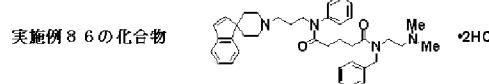
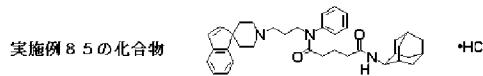
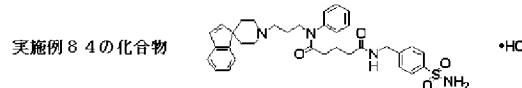
#### 【0144】実施例89

$N^3$ -[ (3,4-ジクロロフェニル)アミノカルボニル- $N^1$ -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- $N^1$ -フェニル- $\beta$ -アラニン 塩酸塩

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペニタジアミドと3,4-ジクロロフェニルイソシアナートを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.50-3.80 (18H, m), 2.06 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 2.89 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.05-7.60 (11H, m), 7.79 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz).

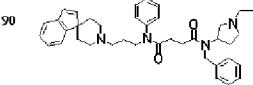
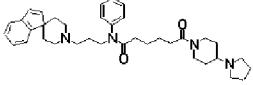
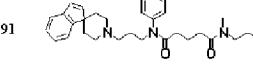
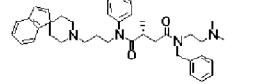
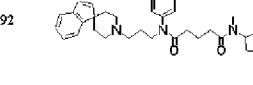
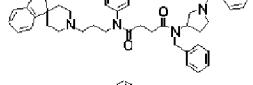
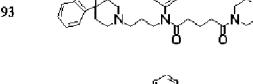
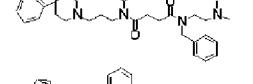
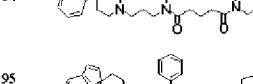
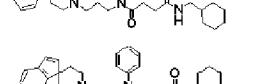
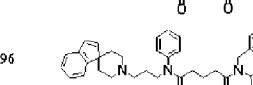
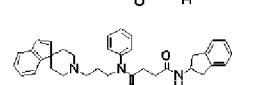
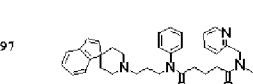
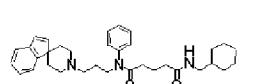
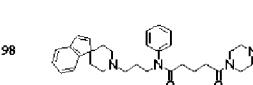
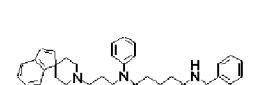
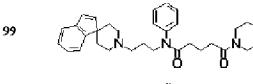
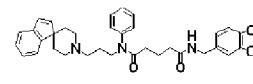
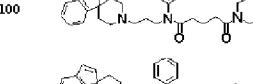
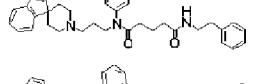
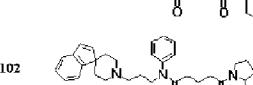
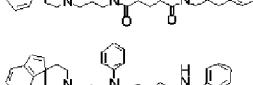
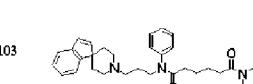
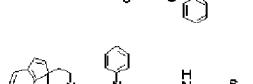
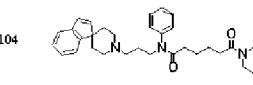
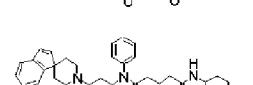
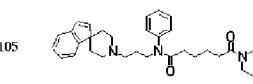
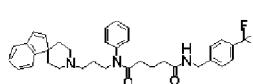
【0145】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

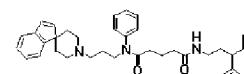
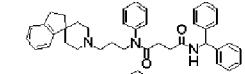
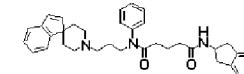
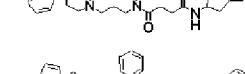
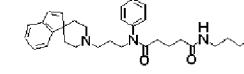
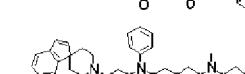
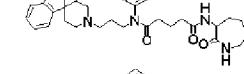
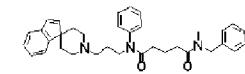
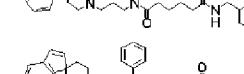
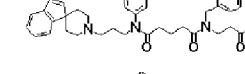
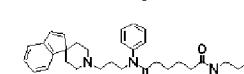
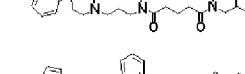
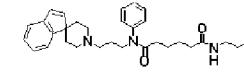
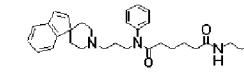
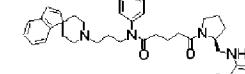
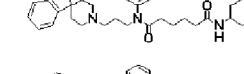
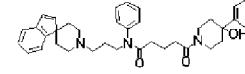
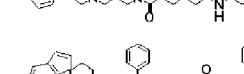
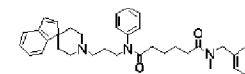
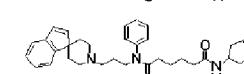
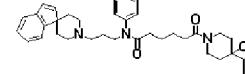
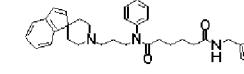
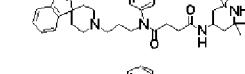
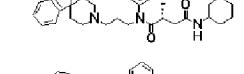
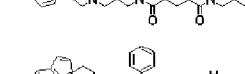
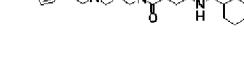
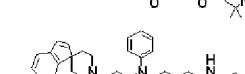
#### 【化35】

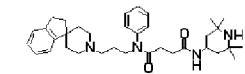
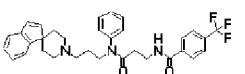
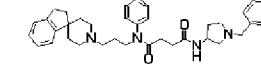
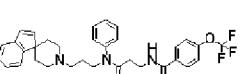
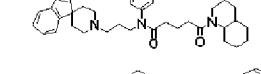
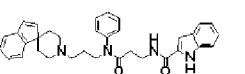
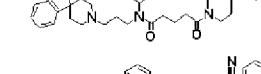
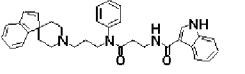
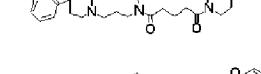
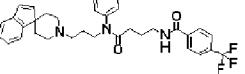
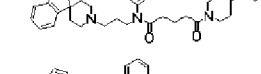
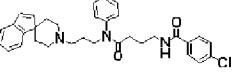
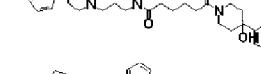
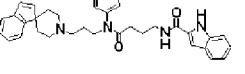
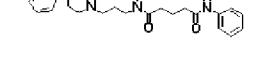
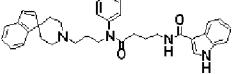
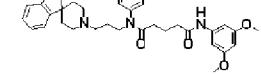
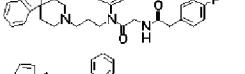
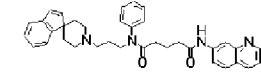
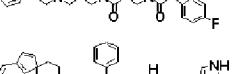
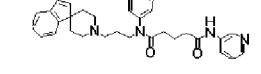
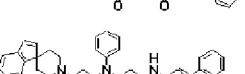
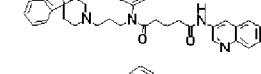
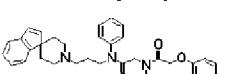
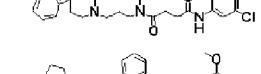
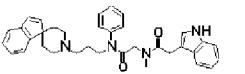
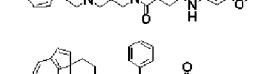
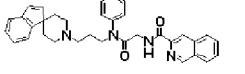
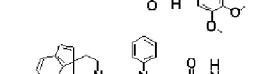
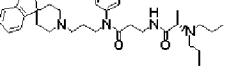
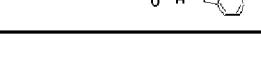
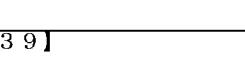


【0146】以下の実施例90から実施例230の化合物についても同様に合成し、質量分析により構造を確認した。

#### 【化36】

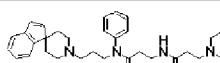
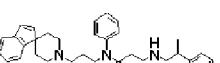
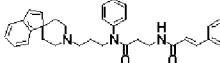
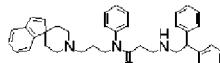
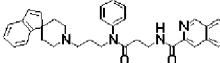
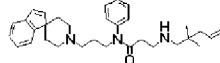
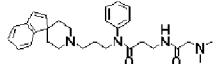
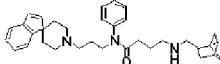
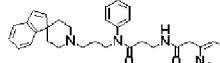
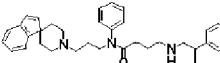
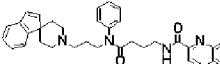
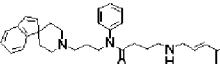
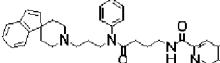
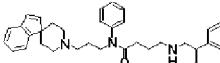
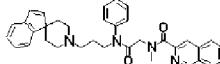
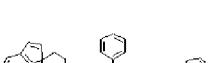
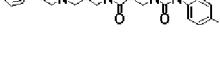
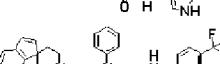
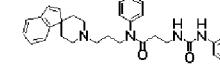
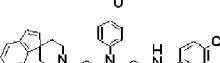
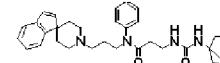
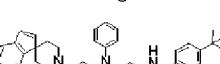
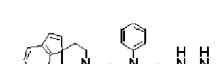
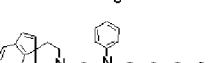
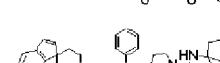
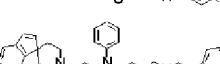
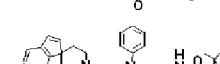
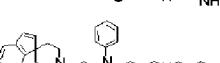
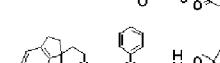
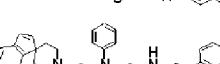
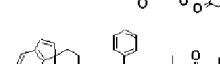
実施例番号	構造式	質量分析(m/z) $\text{MH}^+$	実施例番号	構造式	質量分析(m/z) $\text{MH}^+$
90		667	106		583
91		517	107		593
92		605	108		669
93		591	109		581
94		607	110		514
95		529	111		500
96		681	112		534
97		614	113		528
98		635	114		522
99		617	115		566
100		593	116		536
101		543	117		550
102		569	118		598
103		619	119		520
104		695	120		514
105		607	121		590

実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH <sup>+</sup>	実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH <sup>+</sup>
122		626	138		585
123		548	139		536
114		532	140		586
125		543	141		528
126		542	142		536
127		580	143		622
128		550	144		528
129		564	145		554
130		534	146		619
131		516	147		626
132		528	148		550
133		640	149		640
134		562	150		557
135		536	151		579
136		514	152		571
137		516	153		591

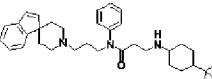
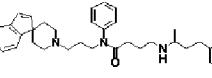
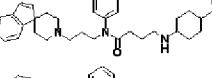
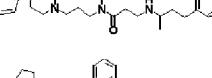
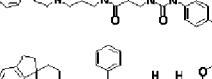
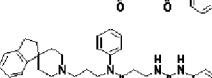
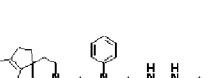
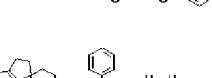
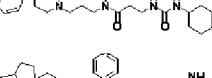
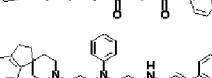
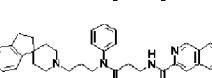
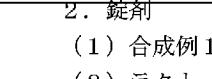
実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH <sup>+</sup>	実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH <sup>+</sup>
154		559	170		562
155		579	171		578
156		554	172		533
157		670	173		533
158		601	174		575
159		618	175		542
160		684	176		547
161		508	177		547
162		568	178		512
163		559	179		526
164		509	180		561
165		559	181		520
166		564	182		524
167		556	183		547
168		570	184		531
169		519	185		545

【0149】

【化39】

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH <sup>+</sup>	実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH <sup>+</sup>
186		529	202		508
187		521	203		570
188		545	204		486
189		475	205		510
190		509	206		522
191		559	207		520
192		559	208		584
193		545	209		527
194		505	210		577
195		543	211		567
196		548	212		515
197		536	213		593
198		562	214		604
199		533	215		606
200		544	216		537
201		522	217		522

【0150】  
【化40】

実験例番号	構造式	質量分析 (m/z) $\text{MH}^+$
218		528
219		536
220		542
221		524
222		525
223		541
224		529
225		579
226		569
227		517
228		535
229		522
230		547

## 2. 錠剤

- (1) 合成例 1 で得られた化合物 4.0 mg
- (2) ラクトース 5.8 mg
- (3) コーンスター<sup>チ</sup> 1.8 mg
- (4) 微結晶セルロース 3.5 mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 1.20 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 【0152】実験例 1 ノシセプチニ受容体結合作用の測定

### (1) 細胞培養および膜画分調製

ヒトノシセプチニ受容体遺伝子(hORL1)発現細胞の樹立は以下の方法で行った。hORL1を発現ベクターpcDNA3.1(-) (Invitrogen)に組み込み、SuperFect Transfection

## 【0151】

### 製剤例 1

#### 1. カプセル剤

- (1) 合成例 1 で得られた化合物 4.0 mg
- (2) ラクトース 7.0 mg
- (3) 微結晶セルロース 9 mg
- (4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

シン含有Ham F12 (日研生物医学研究所) 培地中、5 %CO<sub>2</sub>存在下、37°Cで培養した。膜画分調製は以下の手順を行った。CHO/hORL1細胞をリン酸緩衝化食塩水(PBS(-))で洗浄後、セルスクリエイパーおよび遠心分離(250×g、4°C、5分間)を用いて回収した。次に、回収された細胞を50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.4、1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド(和光純薬))に懸濁し、組織ホモジエナイザーにて粉碎後、低速遠心分離(1000×g、4°C、10分間)による上清画分を回収し、更に超遠心分離(100,000×g、4°C、1時間)を行い、膜画分を得た。得られた膜画分は10 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)に懸濁後、-80°Cにて保存した。含有蛋白量は、牛血清アルブミンを標準物質として、BCA Protein Assay Reagent(Pierce)を用いて定量した。

## (2) ノシセプチニ受容体結合阻害実験

本発明化合物のノシセプチニ受容体親和性は、以下に示すノシセプチニ受容体結合阻害実験により評価した。15 μgの蛋白を含むCHO/hORL1細胞の膜画分、62.5 pM [<sup>125</sup>I][Tyr<sup>1,4</sup>]Nociceptin(アマシャムファルマシアバイオテック)、1 mg Wheatgerm agglutinin SPA (Scintillation Proximity Assay) beads(アマシャムファルマシアバイオテック)、および1 μMの非標識本発明化合物(合成例1の化合物)を0.2 mlの結合阻害実験用緩衝液(50 mM HEPES(pH7.4)、10 mM 塩化ナトリウム、

1 mM 塩化マグネシウム、2.5 mM 塩化カルシウム、0.1 % (w/v)牛血清アルブミン、0.025 % (w/v)バシトラシン(カルビオケム-ノバビオケムジャパン))中で、混合する。この混合液を室温にて1時間振とうし、放射活性をトップカウントマイクロプレートシンチレーションカウンター(パッカードジャパン)にて測定した。試験には96穴プレート(オプティプレート、パッカードジャパン)を用い、非特異結合は100 nM ノシセプチニを添加して定量した。阻害活性の結果を表1に示す。

## 【表1】

化合物	阻害率
合成例1	95%

上記の結果より、本発明化合物は優れたノシセプチニ受容体結合作用を有することがわかる。

## 【0153】

【発明の効果】本発明の化合物(I)は優れたノシセプチニ受容体結合作用、ノシセプチニ受容体拮抗作用を有し、ノシセプチニ受容体に関与する疾患、例えば、中枢神経系の疾患(例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞蹈病、学習障害、多動、リズム障害等)、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防・治療剤として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K	31/4709
	31/496		31/496
	31/5377		31/5377
	31/538		31/538
	31/5415		31/5415
	31/55		31/55
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
	3/04		3/04
	9/02		9/02
	13/02		13/02
25/00	1 0 1	25/00	1 0 1
25/04		25/04	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	401/06
	401/12		401/12
	401/14		401/14
	405/12		405/12
	409/14		409/14
	413/06		413/06
	417/06		417/06

(72) 発明者 神山 圭司  
大阪府茨木市松ヶ本町5番41号  
(72) 発明者 小林 真  
兵庫県神戸市西区春日台七丁目5番5号

F ターム(参考) 4C034 CK02  
4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC17  
CC19 CC26 CC34 CC54 CC64  
CC81 CC92 DD02 DD03 DD12  
DD17 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC27  
BC33 BC74 BC89 GA02 GA04  
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12  
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08  
ZA43 ZA66 ZA70 ZA81 ZB15